

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Le patch transdermique de rivastigmine (Exelon®)

E. SALMON (1)

RÉSUMÉ : Les traitements inhibiteurs de l'acétylcholinestérase apportent un bénéfice symptomatique modeste chez une majorité de patients avec une maladie d'Alzheimer. Les effets «secondaires» cholinergiques surviennent de façon variable et peuvent être fort gênants. Des nausées et des vomissements semblent liés au pic de concentration plasmatique du médicament. Un patch transdermique de rivastigmine est disponible, grâce auquel le pic de concentration est abaissé, donnant significativement moins d'effets digestifs gênants, pour une efficacité semblable aux gélules de rivastigmine.

MOTS-CLÉS : Alzheimer - Rivastigmine - Système transdermique - Traitement cholinergique

A TRANSDERMAL PATCH OF RIVASTIGMINE (EXELON®)

SUMMARY : Inhibitors of acetylcholinesterase provide a modest symptomatic benefit for a majority of patients with Alzheimer's disease. Cholinergic «secondary» effects are variable, but sometimes quite invalidating. Nausea and vomiting appear to be linked to peak plasma concentration of the drug. A transdermal patch of rivastigmine is available that allows to obtain a lower peak of concentration, less gastro-intestinal side effects, and an efficacy similar to the oral capsules of rivastigmine.

KEYWORDS : Alzheimer - Cholinergic treatment - Rivastigmine - Transdermal therapeutic system

La diminution de la neurotransmission cholinergique est une des caractéristiques de la maladie de type Alzheimer (1). La maladie de type Alzheimer est particulièrement hétérogène. Derrière une communauté de façade des symptômes initiaux, fortement dominés par des troubles de mémoire d'événements récemment vécus, il existe dans cette affection une grande variété concernant les capacités perturbées et celles qui restent préservées, les modifications de l'humeur et du comportement, la rapidité d'évolution et la réponse aux approches thérapeutiques (2).

Les traitements inhibiteurs de cholinestérase ont une efficacité modeste, mais significative par rapport à des traitements placebo, sur le niveau de cognition et l'état clinique général du patient qui présente une maladie de type Alzheimer (3). Certaines analyses suggèrent que ces traitements ont surtout pour effet de ralentir le déclin clinique (parfois rapide) des patients (4).

La prise orale d'un inhibiteur de cholinestérase risque de s'accompagner de nausées, voire de vomissements. Ces effets indésirables semblent liés à un pic rapide de concentration plasmatique puis cérébrale, et justifient que l'on essaye de ralentir l'absorption médicamenteuse, notamment en recommandant la prise du traitement après le repas. Une autre façon de diminuer le pic de concentration plasmatique est d'administrer le traitement sous forme de patch transdermique. La rivastigmine (Exelon®, Novartis) est une molécule de petite taille, à la fois lipophile

et hydrophile, qui se prête bien à l'administration par patch.

Des études pharmacocinétiques ont été réalisées chez des adultes sains (5) et chez des patients (6). Après application d'un patch transdermique, on détecte la rivastigmine dans le plasma après 30 minutes à une heure. Il existe une grande variabilité individuelle, mais par rapport à la prise orale de capsules, la concentration maximale est plus basse, le temps médian pour atteindre cette concentration maximale est allongé (de même que la durée d'action). Cependant le niveau d'exposition plasmatique à la molécule (l'aire sous la courbe qui représente la concentration en fonction du temps) d'un patch de 10 cm² est équivalent à celui d'une prise orale de deux gélules de 6 mg de rivastigmine. L'aire sous la courbe est plus importante lorsque le patch est collé sur le haut du dos, sur la poitrine (région sous-claviculaire) ou en regard du deltoïde. L'adhésivité est fort satisfaisante et on observe un pourcentage minimal d'érythème.

Une étude d'efficacité a été réalisée (7), incluant plus de 900 patients avec une maladie d'Alzheimer probable, à un stade modéré à modérément sévère (MMSE entre 10 et 20). L'étude a comparé, en double aveugle et de façon randomisée, un groupe recevant du placebo, un groupe recevant idéalement 2 capsules de 6 mg par jour (en fait la dose moyenne fut de 9,7 mg par jour), et deux groupes avec patch transdermique, respectivement de 10 cm² et de 20 cm². Malgré un taux d'abandon de près de 20%, 970 patients ont terminé l'étude. Le premier résultat remarquable est que, bien que les capsules et le patch de 20 cm² entraînent significativement plus d'effets secondaires (sur-

(1) Chargé de Cours, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège.

tout digestifs ou du système nerveux central), le patch de 10 cm² n'est pas plus mal toléré que le placebo. Si l'on se concentre alors sur l'efficacité de ce dernier patch (qui fournit un équivalent de rivastigmine entre 7 et 9,5 mg par jour) par rapport au placebo, on observe après 6 mois de traitement une légère amélioration du niveau cognitif global, une légère amélioration de l'état clinique général, une meilleure conservation des activités de vie quotidienne, et de meilleures capacités attentionnelles. Ces modifications sont modestes, mais elles sont observées par les investigateurs et les accompagnants, et elles sont du même ordre de grandeur que celles observées avec le traitement par capsules.

D'autres avantages attendus du traitement par patch sont une amélioration de la compliance (surtout chez des patients qui n'apprécient pas la prise orale de médicaments) et une amélioration du suivi de la posologie (car on a un contrôle visuel du patch, qui reste adhésif même après un bain). Dans l'étude multicentrique, les accompagnants ont préféré le patch aux deux capsules de rivastigmine (8). Ils ont progressivement reconnu une facilité d'utilisation au fil des semaines, et ils ont rapporté une facilité pour suivre la posologie du traitement.

Le traitement est maintenant remboursé dans les mêmes conditions que la rivastigmine en capsules. On propose de commencer par un patch de 5 cm², puis de passer (si la tolérance le permet) à un patch de 10 cm².

BIBLIOGRAPHIE

- Govaerts L, Schoenen J, Bouhy D.— Pathogénie de la maladie d'Alzheimer : les mécanismes moléculaires et cellulaires. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 209-215.
- Salmon E.— Différentes facettes de la maladie de type Alzheimer. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 299-302.
- Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M.— Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; Issue 4 : Art. N° : CD001191. DOI : 10.1002/14651858.CD001191.
- Gauthier S, Vellas B, Farlow M, Burn D.— Aggressive course of disease in dementia. *Alzheimer & Dementia*, 2006, **2**, 210-217.
- Lefevre G, Sedek G, Huang HL, et al.— Pharmacokinetics of a rivastigmine transdermal patch formulation in healthy volunteers : relative effects of body site application. *J Clin Pharmacol*, 2007, **47**, 471-478.
- Mercier F, Lefevre G, Huang HL, et al.— Rivastigmine exposure provided by a transdermal patch versus capsules. *Curr Med Res Op*, 2007, **23**, 3199-3204.
- Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al.— A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease-rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatric Psychiatry*, 2007, **22**, 456-467.
- Winblad B, Kawata AK, Beusterien KM, et al.— Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatric Psychiatry*, 2007, **22**, 485-491.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr E. Salmon, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.